



...the height of Excellence...

German Patent No. 44 35 652 A1

Translated from German into English
by Phoenix Translations Code No. 24-2689

2110-A WHITE HORSE TRAIL, AUSTIN, TX 78757 Phone: (512) 343-8389
Toll-free: 877-452-1348, Fax: (512) 343-6721, Email: phoenixtranslations@ev1.net



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 35 652 A 1**

⑤ Int. Cl.⁸:
A 61 L 27/00
A 61 L 29/00
A 61 L 33/00
A 61 M 25/00
A 61 F 2/00
A 61 N 1/05

⑳ Aktenzeichen: P 44 35 652.8
㉑ Anmeldetag: 5. 10. 94
㉒ Offenlegungstag: 11. 4. 96

DE 44 35 652 A 1

㉗ Anmelder:
Stemberger, Axel, Dr., 85579 Neubiberg, DE

㉘ Vertreter:
Haft, von Puttkamer, Berngruber, Czybulka, 81669
München

㉙ Zusatz zu: P 43 34 272.8

㉚ Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden

㉛ **Beschichtung für Biomaterial**

㉜ Als Biomaterial wird allgemein Material bezeichnet, das in den Blutstrom oder das Gewebe des menschlichen Körpers einbringbar ist, so z. B. Infusions-, Herz- oder Ballonkatheter, Elektroden für Herzschrittmacher oder Defibrillatoren, Nahtmaterial, Gefäßprothesen, Stützkonstruktionen für Gefäße, sogenannte Stents oder dergleichen. Es ist bekannt, derartige Biomaterialien zu beschichten, um insbesondere die Anlagerung von plasmatischen und zellulären Bestandteilen und damit die Blutgerinnung zu verhindern. Gemäß der Erfindung wird eine lackartige Beschichtung aus einem blut- und gewebeverträglichen Material mit Schichtdicken kleiner als 100 Mikrometer, vorzugsweise 10 Mikrometer, aufgebaut, das im Körper permanent degradiert wird. Etwas sich anlagernde plasmatische oder zelluläre Bestandteile werden mit dem Abbau dieses Beschichtungsmaterials freigesetzt. In das Beschichtungsmaterial können noch gerinnungs- und entzündungshemmende Arzneistoffe eingearbeitet werden.

DE 44 35 652 A 1

Die Erfindung bezieht sich auf eine Beschichtung für sogenanntes Biomaterial gemäß Hauptpatent ... (Patentanmeldung P 43 34 272.8).

Als Biomaterial wird ein Material bezeichnet, das in den Blutstrom oder das Gewebe des menschlichen Körpers eingebracht wird, so z. B. Infusionskatheter, Herzkatheter, Ballonkatheter, Elektroden, Nahtmaterial für Gefäßanastomosen, Gefäßprothesen oder Stützkörper für Gefäße, sogenannte Stents, etc., die kurzzeitig wie auch längerfristig unmittelbar in Arterien und Venen sowie in Körpergewebe verbracht werden. So dienen z. B. die mittels komplizierter Kathetersysteme unter Röntgenkontrolle meistens in die Coronararterien eingebrachten Stents nach Aufweitung des verengten Bereiches der Arterie zur inneren Schienung des Gefäßes und verbleiben zu diesem Zwecke lebenslang an ihrer Stelle. Die Gefährdungen der Patienten, z. B. durch Thrombosenbildung und Entzündungen, sind bekannt und hinsichtlich Therapieerfolg mit dem Schweregrad der Erkrankung abzuwägen.

Nach dem Einbringen von Biomaterial aus Metall und/oder verschiedenen Kunststoffen in den Blutstrom, so z. B. beim Einführen eines Katheters, kann es zu einer lokal begrenzten und teilweise generalisierten Aktivierung der Blutgerinnung an dem Biomaterial kommen. Bekannt ist, daß gebundene Proteine des Blutplasmas, sogenannte adhäsive Proteine, wie Albumin, und Fibrinbeläge, die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten an dem Biomaterial unterhalten. Die für die gegenseitige Haftung der Proteine verantwortlichen Peptidstrukturen, die sogenannten RGD-Peptide (Glycin, Arginin, Asparagin), sind weitgehend aufgeklärt. Diese Strukturen sind auch an der Haftung der Thrombozyten über entsprechende Rezeptoren der Thrombozytenoberfläche beteiligt.

Des weiteren können Biomaterialien die schützenden Zellschichten, mit denen die Gefäße ausgekleidet sind, verletzen, und die darunter liegenden Bindegewebsstrukturen, wie Kollagen, freilegen. Auch dort erfolgt dann Adhäsion sowie Aggregation der Thrombozyten. Gleichzeitig freigesetztes Thromboplastin aktiviert die plasmatische Gerinnung.

Die Ablagerung von Blutgerinnseln auf Fremdoberflächen ist somit die Folge einer komplexen Reaktionskette plasmatischer und zellulärer Mechanismen der Blutgerinnung, verstärkt durch Wechselwirkungen dieser Systeme. Wenn es durch eine begleitende medikamentöse Behandlung nicht gelingt, die Blutgerinnung ganz oder teilweise aufzuheben bzw. bereits gebildete Gerinnsel aufzulösen, kann dies zu einem lebensbedrohenden Gefäßverschluß führen.

Weiterhin ist bekannt, daß Blutgerinnsel die Wundheilung durch einwandernde polyploide Stammzellen triggern. Als Folge des überschießenden Wachstums sogenannter "glatter Muskelzellen" (smooth muscle cells) kann dann durch dadurch verursachte Stenosen der Blutstrom in den Gefäßen erneut eingeengt werden.

Mit der Implantation von oben erwähnten Stützkörpern für Gefäße, den sogenannten Stents, werden aufgrund der geschilderten Probleme der Blutgerinnung und Entzündung bei vielen Patienten nur kurzfristige Verbesserungen erzielt. Durch Mikrothromben an der Grenzfläche zwischen Gefäßwand und Stent kann es zu einer unerwünschten, überschießenden Gefäßproliferation mit erneuter Verengung des Gefäßes kommen. Eine gleichzeitige systemische Behandlung dieser Patienten

mit hohen Dosen von blutgerinnungshemmenden Arzneistoffen, sogenannten Antikoagulantien, wie Heparin oder Cumarinderivaten ist unbedingt notwendig, teilweise in Kombination mit Medikamenten, sogenannten Thrombozytenaggregationshemmern, die eine Hemmung der Thrombozyten bewirken. Auch durch die systemische Gabe neu entwickelter gerinnungshemmender Arzneistoffe, wie Hirudin, entsprechender Analoga sowie von neuentwickelten Hemmstoffen der Thrombozytenaggregation haben sich die Probleme, die mit der Ablagerung von Blutgerinnseln auf den Oberflächen von Biomaterialien verbunden sind, nur marginal verbessert. Die systemische Gabe hoher Dosen von blutgerinnungshemmenden Medikamenten ist mit dem Risiko lebensbedrohender Blutungen innerer Organe und des Gehirns verbunden. Trotz der Antikoagulation gehören nach derartigen Eingriffen akute Verschlüsse bei 4 bis 10% der Eingriffe, Restenosen bei 35% und bedrohliche Blutungen bei 5 bis 10% zum klinischen Alltag.

Um die Anlagerung von Thromben auf Biomaterialien, so z. B. Katheteroberflächen, zu verhindern, ist es aus der US-PS 4 281 668 bekannt, Biomaterial, in diesem Falle eine implantierbare Kohlenstoffelektrode, mit einer dünnen Beschichtung eines hydrophilen ionenleitenden Kunststoffes zu versehen, wobei dieser Kunststoff selbstverständlich körpers-, gewebe- und/oder blutverträglich ist.

Eine weitere Problematik ist die Keimbeseidung von Biomaterial. Adsorptiv gebundene Proteine des Blutplasmas, wie Albumin, generell die sogenannten adhäsiven Proteine, und Blutgerinnsel provozieren die Einnistung von Keimen und weiterhin die Bildung geladener Schleimsubstanzen. Durch diese schleimartigen Überzüge entziehen sich die Bakterien der körpereigenen Abwehr und neutralisieren weiter systemisch verabreichte Antibiotika: Die Empfindlichkeit gegenüber den Bakterien ist somit drastisch herabgesetzt. Mittels intravenöser Antibiotikatherapie können die hohen bakteriziden Konzentrationen nicht immer erreicht werden, da eine Dosiserhöhung häufig aufgrund der Nebenwirkungen kontraindiziert ist.

Nur bei Implantaten aus Biomaterial, die kurzfristig im Körper verweilen, ist durch eine rasche Entfernung des Materials z. B. die Problematik einer Thrombophlebitis beseitigt. Dies gilt in der Regel nicht für mittelfristig bzw. langfristig implantierte Biomaterialien. Jede Reimplantation ist jedoch mit Schmerz sowie erneuter Gesundheitsgefährdung belastet.

Aus der US-PS 5 103 837 ist es bekannt, eine implantierte poröse Stimulationselektrode für einen Herzschrittmacher mit einer dünnen Beschichtung eines hydrophilen Polymers zu versehen, in die ein entzündungshemmendes Steroid eingebettet ist.

Die erwähnten und weitere Lösungsansätze für die Problematik der plasmatischen und zellulären Blutgerinnung sowie der Entzündungsgefährdung betreffen im wesentlichen die Änderung der Oberflächenladung, die Einarbeitung von blutgerinnungshemmenden Arzneistoffen in nicht resorbierbare Kunststoffe oder die Fixierung von Arzneistoffen durch chemische Verfahren. Die Einarbeitung und Fixierung entsprechender Arzneistoffe in eine Kunststoffmatrix brachte jedoch noch nicht die gewünschten Erfolge, da aus den unmittelbaren oberflächennahen Schichten die Arzneistoffe nur kurzfristig und in zu geringen Konzentrationen freigesetzt werden. Diese Oberflächen werden in der Folge im Blutstrom ebenfalls rasch mit Proteinalagerungen so-

wie Blutgerinnseln überzogen. Durch die Proteinadsorption wird die Freigabe der eingearbeiteten oder auch die Wirkung der chemisch gebundenen Arzneistoffe eingeschränkt oder gar verhindert. Dies führt zu einer erneuten Bildung thrombogener Oberflächen, verbunden mit der Gefahr der Ausbildung von Blutgerinnseln, einer überschießenden Gewebeneubildung und Bakterienbesiedelung.

Aus der DE-PS 39 13 926 ist ein Verfahren zur Herstellung einer textilen Gefäßprothese bekannt. Wenn derartige textile Gefäßprothesen im menschlichen Körper eingebaut werden, müssen sie abgedichtet werden, da ansonsten durch die Maschinen der Prothese das unter Druck stehende Blut austritt und zu erheblichen Blutverlusten führen kann. Diese Abdichtung erfolgt gemäß der erwähnten Patentschrift durch eine Beschichtung mit einem resorbierbaren Kunststoff, durch den die gesamte textile Prothese sozusagen mit einer zweiten Haut an ihrem Umfang vollständig umgeben wird. In dieser Patentschrift ist allerdings kein Hinweis auf die Verhinderung von Thrombosen enthalten.

Aus der WO 84/00302 ist ein biokompatibles antithrombogenes Material bekannt, welches z. B. zur Herstellung von künstlicher Haut bei der rekonstruktiven Chirurgie verwendet wird. Dieses Material besteht z. B. aus Polylactid, in das eine Matrix aus Polyurethan angelegt ist. Dieses biodegradierbare Material kann zur Herstellung von porösen Membranen verwendet werden, mit denen große Wunden bedeckt werden können. Die Poren des Materials werden je nach Anwendung zwischen 10 und etwa 100 Mikrometern (μ) eingestellt. Dieses Material wird allerdings nicht dazu verwendet, Biomaterial zu beschichten.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Beschichtung für die genannten Biomaterialien so zu modifizieren, daß eine Anlagerung von Blutgerinnseln aufgrund von plasmatischer oder zellulärer Blutgerinnung in hohem Maße vermieden wird; außerdem soll es möglich sein, auch weitere, z. B. blutgerinnungs- oder entzündungshemmende Wirkstoffe in die Beschichtung einbauen zu können, die dann auch ausreichend an das umgebende Gewebe bzw. den Blutstrom abgegeben werden.

Diese Aufgabe ist gemäß der Erfindung durch die im kennzeichnenden Teil des Patentanspruches 1 angegebenen Merkmale gelöst.

Demgemäß besteht der überraschend einfache Gedanke der Erfindung darin, Biomaterial mit einer dünnen, lackartigen Beschichtung zu benetzen, die im Körper, z. B. im Gewebe bzw. im Blutstrom permanent degradiert wird. Die Degradation kann hydrolytisch und/oder enzymatisch oder durch sonstige Zerfallsprozesse erfolgen. Entscheidend hierbei ist, daß die Schichtdicke des degradier- bzw. resorbierbaren Beschichtungsmaterials kleiner als 100 Mikrometer, insbesondere kleiner als 50 Mikrometer oder kleiner als 10 Mikrometer sind. Bevorzugt liegen die Schichtdicken unter 10 Mikrometer. Durch derartig dünne lackartige Beschichtungen wird die Oberfläche des Biomaterials quasi nur benetzt, wohingegen die Primärstruktur des Gebildes aus dem Biomaterial im wesentlichen nicht verändert wird. Wenn demnach z. B. ein poröses Material, etwa die erwähnten Stents, derartig beschichtet werden, so wird nur die Primärstruktur, demnach die Stenge des Maschinengewebes des Stents beschichtet, d. h. daß allgemein bei porösen Materialien die Poren nicht verschlossen werden, sondern nur die Primärstruktur ummantelt wird. Die Porosität bleibt somit erhalten. Mit einer sol-

chen Beschichtung wird demnach eine poröse Struktur nicht abgedichtet. Bei Kathetern oder anderen Biomaterialien mit geschlossener Oberfläche wird quasi nur die gesamte Oberfläche benetzt, so daß sich eine nur dünne Barriere von etwa 10 Mikrometern und kleiner zwischen dem Biomaterial und dem Blut bzw. dem Körpergewebe geschaffen wird.

Für eine derartige lackartige Beschichtung mit den erwähnten kleinen Schichtdicken können nur resorbierbare Materialien, z. B. Kunststoffe verwendet werden, die in schnellflüchtigen Lösungsmitteln gelöst, dispergiert oder emulgiert sind, so daß sich beim Beschichten nur eine Ummantelung der Primärstruktur des Biomaterials ergibt, ohne daß etwa die Beschichtung abblättert.

Vorliegende Untersuchungsergebnisse ex vivo sowie in vivo haben gezeigt, daß unbeschichtete Biomaterialien, wie bereits aufgezählt, nach einem Blutkontakt von nur wenigen Minuten mit einem dicken Blutgerinnsel überzogen sind. Bereits die alleinige Oberflächenbeschichtung dieser Materialien mit im Körper degradierbaren Beschichtungsmaterialien verhindert durch die permanenten Abbauvorgänge im gewissen Umfang bereits die Anhaftung von Blutgerinnseln. Der permanente Abbau oder Zerfall des Beschichtungsmaterials erlaubt nur eine zeitlich begrenzte Haftung der entsprechenden Blutbestandteile, wie Albumin, adhäsiver Proteine und Thrombozyten etc.

Derartige für die Beschichtung geeignete Materialien sind an sich bekannt, einige werden bereits im Rahmen der verzögerten Freisetzung von Arzneistoffen im Körper eingesetzt. Zur Erzielung gleichmäßiger Wirkspiegel enteral verabreichter Wirkstoffe haben sich im Magen-Darmtrakt schwerlösliche Überzüge von Kapseln, Dragees, Pulvern oder anderer galenischer Formen mittels Gelatine, Zellulose und (Meth)Acrylsäure und deren Derivaten neben anderen Hilfsmitteln bewährt. Mit der Entwicklung von im Körper abbaubaren synthetischen Polymeren, die als Arzneistoffträger einsetzbar sind, ergeben sich neue Wege der kontrollierten Freisetzung. So kann man heute auf einen umfangreichen Katalog verschiedenartiger Materialien zurückgreifen, die sich in der Struktur, den physikochemischen Eigenschaften und der Degradation im Körper unterscheiden. Bekannt ist auch die Einarbeitung von Wirkstoffen in diese Materialien, die dann als Trägermaterial dienen und die Ausbildung von Pulvern, Mikrokugeln sowie anderen Arzneistoffformen. Nach der meist einmaligen subkutanen intramuskulären Injektion oder der Implantation z. B. unter die Haut werden über längere Zeit somit gleichmäßige Wirkspiegel der eingearbeiteten Arzneistoffe beobachtet.

Derartige Materialien können als Beschichtungsmaterial für die hier infrage stehenden Biomaterialien verwendet werden. Bevorzugt werden als biodegradierbares Beschichtungsmaterial Gele, Polyglykole oder Polylaktide verwendet. Beispielhaft seien noch genannt: biodegradierbare synthetische Polymere, wie Polyglykole und Polylaktide sowie entsprechende Mischpolymerisate oder Mischungen, Polyhydroxybutyrate und Polyhydroxyvalerate sowie entsprechende Mischpolymerisate und Polydioxanon, ferner Stärke, Gelatine, Zellulose, Polyglykolsäure, Acrylsäure und Methacrylsäure sowie deren Derivate.

Das Beschichtungsmaterial muß fest auf der Oberfläche des Biomaterials, z. B. im Sinne einer nur dünnen Lackschicht, haften, die die Struktur und Funktion des Biomaterials nicht verändert. Die Beschichtungsmate-

rialien werden bevorzugt durch ein Tauchverfahren auf das Biomaterial aufgebracht und anschließend getrocknet.

Das Beschichtungsmaterial wird bevorzugt als Trägermaterial für einzuarbeitende Arzneistoffe verwendet, so daß diese Arzneistoffe synchron mit der Degradation des Trägermaterials abgegeben werden.

Bevorzugt werden in das als Trägermaterial dienende Beschichtungsmaterial Wirkstoffe zur Blutgerinnungshemmung, vorzugsweise zwei Wirkstoffe eingebracht, die die plasmatische und die zelluläre Blutgerinnung hemmen oder verhindern. Nach der Einarbeitung derartiger blutgerinnungshemmender Arzneistoffe, so z. B. Hirudin, konnten auf dem Biomaterial nur noch sehr vereinzelt Fibrinfäden nachgewiesen werden, die anhand der Rasterelektronenmikroskopie detektiert wurden. Vergleichbare Befunde wurden mit natürlichen bzw. synthetischen Prostaglandinderivaten erhoben. Durch die Kombination von Hirudin mit natürlichen bzw. synthetischen Prostaglandinderivaten konnten auch nach längerer Verweildauer des Biomaterials im Körper mit der Rasterelektronenmikroskopie weder Proteinablagerungen oder Fibringerinnung noch aggregierte Thrombozyten nachgewiesen werden. Untersuchungen von Markern der aktivierten Gerinnung belegten diese Aussagen. Erhöhte Spiegel der Thrombin-Antithrombin-III-Komplexe (TAT-Komplexe) sowie der Prothrombinfragmente F_{1-2} waren nur nach Blutkontakt mit den unbeschichteten Materialien, jedoch nicht mehr nach Beschichtung gemäß der Erfindung nachweisbar. Die unmittelbar mit den beschichteten Biomaterialien in Berührung gekommenen Gefäßwandstrukturen geben anhand der feingeweblichen und rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen keine Hinweise auf Veränderungen der Zellstruktur der Gefäßinnenwände. Eine Hyperplasie konnte nicht nachgewiesen werden. Auch Materialien, die unter nicht aseptischen Bedingungen hergestellt wurden, ergaben nach der Implantation in die Arteria femoralis keine Anzeichen einer Bakterienbesiedelung.

Weitere Verbesserungen konnten durch den Einbau von antiadhäsiven Peptiden entweder allein oder in Kombination mit den bereits genannten blutgerinnungshemmenden Substanzen bzw. mit Thrombozytenaggregationshemmern oder mit Thrombozytenrezeptorantagonisten erreicht werden. Hierdurch wird die Anhaftung der Gerinnungsproteine, der Fibrinfäden des Blutgerinnsels sowie der Thrombozyten unterbunden. Es fehlen dann die für die Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten notwendigen adhäsiven Proteine, die als Brückenproteine fungieren, wobei die freigesetzten Thrombozytenaggregationshemmer und/oder die Thrombozytenrezeptorantagonisten die Adhäsion und Aggregation verhindern. Die hohen, lokal wirkenden Fibrinolytikakonzentration lysieren gebildete Blutgerinnsel und führen weiter zu einer kontinuierlichen Selbstreinigung der Oberflächen.

Eine mögliche überschießende Gewebeneubildung wird durch gleichzeitig vorhandene antiproliferative Wirkstoffe verhindert. Hier sind Corticoide zu nennen, um eine entzündungsbedingte Freisetzung von Gerinnungsfaktoren sowie von entsprechenden Mediatoren zu verhindern.

Auch der gleichzeitige Einsatz von gefäßrelaxierenden Substanzen ist angezeigt. Es ist bekannt, daß bei einer Schädigung des Endothels körpereigene Substanzen, die im normalen Gewebe eine Gefäßerweiterung bewirken, dann eine gefäßzusammenziehende Wirkung

bewerkstelligen. Die lokale Gefäßtonisierung läßt sich durch die Einarbeitung von Stickstoffmonoxid (NO) bzw. von Pharmaka, die Stickstoffmonoxid freisetzen, wie organische Nitrate oder Molsidomin, in das Trägermaterial erreichen.

Somit ist es möglich, in dem Klinikbetrieb bereits bewährte Biomaterialien mit blutverträglichen, antiproliferativen und antibiotischen Oberflächen zu überziehen, und zwar speziell orientiert an den Bedürfnissen für den jeweiligen Patienten. Durch die kontinuierliche Selbstreinigung der Oberflächen bei gleichzeitig hoher Dosierung lokal wirkender Arzneistoffe werden die Haftung von Plasmaproteinen, Ausbildung von Gerinnungsfaktoren sowie Gerinnungsvorgänge und auch die Aggregation von Thrombozyten verhindert.

Durch den Einbau von mehreren Wirkstoffen gegen Blutgerinnung und/oder Entzündung werden synergistische Effekte erreicht, die auf die jeweiligen Bedürfnisse exakt abgestimmt werden können.

Die Beschichtung von Biomaterial gemäß der Erfindung kann für Instrumente und Geräte oder dergleichen eingesetzt werden, die nur kurz im Körpergewebe bzw. im Blutstrom eingebracht sind, wie Katheter, Nahtmaterial etc., aber auch für Materialien, die lange Zeit bzw. lebenslang im Körper verbleiben, so z. B. die oben erwähnten Stützkörper bzw. Stents. Auch wenn nach einer gewissen Zeit, die mit Hilfe des gewählten Beschichtungsmaterials und der Beschichtungsstärke etc. eingestellt werden kann, nach einiger Zeit, z. B. einigen Wochen, das Beschichtungsmaterial vollständig abgebaut sein sollte, ergeben sich in aller Regel keine unverträglichen Nebenwirkungen mehr, da dann das im Körper eingebrachte Biomaterial mit einer körpereigenen Gewebe- bzw. Zellschicht versehen ist. Ab diesem Zeitpunkt ist auch eine weitere Blutgerinnung durch Anlagerung oder eine weitere Entzündung nicht mehr zu befürchten.

Das Beschichtungsmaterial kann auf das Biomaterial in einer oder in mehreren Schichten aufgebracht werden, wobei dann, sofern Arzneistoffe eingearbeitet sind, diese Arzneistoffe nur in eine der Schichten, in verschiedenen Schichten oder in allen Schichten enthalten sein können. Bei mehrlagigen Beschichtungen können die einzelnen Schichten aus unterschiedlichen Beschichtungsmaterialien bzw. Trägermaterialien bestehen, die gegebenenfalls auch unterschiedliche Degradationsgeschwindigkeiten aufweisen. Die Schicht mit der längsten Verweildauer im Körper wird dann in der Regel als unterste Schicht angeordnet. Ein Arzneistoff kann dann z. B. in dieser Schicht eingearbeitet sein. Die Arzneistoffe können auch als Pulver oder Kristalle in dem Beschichtungsmaterial suspendiert oder in der lackartigen Oberflächenbeschichtung homogen verteilt sein.

Im folgenden werden Beispiele für eine Oberflächenbeschichtung mit blutverträglichen, antiproliferativen, entzündungshemmenden sowie antibiotischen Eigenschaften erwähnt, wobei die Arzneiwirkstoffe im Beschichtungs- bzw. Trägermaterial suspendiert und/oder homogen verteilt sind.

Zunächst wird eine Grundlösung für ein Beschichtungsmaterial hergestellt: Hierzu werden 480 mg eines Arzneistoffträgers, wie Poly-D,L-Laktid (käuflich als R203 der Firma Boehringer, Ingelheim) in 3 ml Chloroform unter aseptischen Bedingungen gelöst.

Für Grundlösungen eignen sich alle oben genannten biodegradierbaren Beschichtungsmaterialien in Lösung, Dispersion oder Emulsion, die nach Trocknung selbsthaftende, lackartige Überzüge mit den angegebenen

dünnen Schichtdicken ergeben.

In diese Grundlösung für das Beschichtungs- bzw. Trägermaterial können dann noch sterile Wirkstoffe, wie nachfolgend beschrieben, zugegeben werden, um jeweils ein spezifisches Beschichtungsmaterial zu erhalten.

Für eine Hirudinbeschichtung werden 24 mg fein verteiltes Hirudinpulver unter aseptischen Bedingungen in der Grundlösung dispergiert und bis zur Beschichtung bei -10°C gelagert. Anstelle eines Hirudinpulvers kann eine entsprechende arzneistoffhaltige Lösung dispergiert werden; möglich sind auch andere blutgerinnungshemmende analoge Substanzen, wie Hironin. Es ist auch möglich, das Hirudinpulver oder entsprechende andere Arzneistoffe in einer bereits arzneistoffhaltigen Grundlösung zu dispergieren.

Für eine Beschichtung mit einem synthetischen Prostaglandinderivat (Iloprostbeschichtung) werden 0,48 mg Iloprost unter aseptischen Bedingungen in der Grundlösung oder einer entsprechenden arzneistoffhaltigen Lösung gelöst und bis zur Beschichtung bei -10°C gelagert.

Für eine Dexamethasonbeschichtung werden 4,8 mg fein verteiltes Dexamethasonpulver unter aseptischen Bedingungen in der Grundlösung oder einer entsprechenden arzneistoffhaltigen Lösung dispergiert und bis zur Beschichtung bei -10°C gelagert.

Für eine Gentamicinbeschichtung werden 4,8 mg fein verteiltes Gentamicinpulver unter aseptischen Bedingungen in der Grundlösung oder einer entsprechenden arzneistoffhaltigen Lösung dispergiert und bis zur Beschichtung bei -10°C gelagert.

Für eine EGParinbeschichtung werden 24 mg fein verteiltes Heparinpulver unter aseptischen Bedingungen in der Grundlösung oder einer entsprechenden arzneistoffhaltigen Lösung dispergiert und bis zur Beschichtung bei -10°C gelagert.

Für eine Urokinasebeschichtung werden 200 000 Einheiten fein verteiltes Urokinasepulver unter aseptischen Bedingungen in der Grundlösung oder einer entsprechenden arzneistoffhaltigen Lösung dispergiert und bis zur Beschichtung bei -10°C gelagert.

Zur Beschichtung wird das jeweilige Biomaterial unter aseptischen Bedingungen bei etwa Zimmertemperatur in die jeweilige klebrige Lösung getaucht, wonach das beschichtete Material dann bei etwa 40°C getrocknet wird. Es zeigte sich, daß mit den angegebenen Materialien tatsächlich nur die Primärstruktur des Biomaterials mit lackartigen Schichten mit Dicken kleiner als 100 Mikrometern benetzt wird, d. h. daß die äußerliche Struktur und Form im wesentlichen erhalten bleibt.

Mit derartigen Lösungen wurden handelsübliche Gefäßstützen, die sogenannten Stents, Gefäßprothesen, Karbonfasergeflechte, Schrittmacherelektroden, Defibrillatorelektroden, diagnostische und therapeutische Plastikkatheter für Angiologie und Kardiologie ohne und mit Ballon, Schläuche und Beutel wie in der Transfusionsmedizin gebräuchlich, Schlauchsysteme von Herz-Lungenmaschinen, entsprechende Oxigenatoren, Plastikmandrins von Braunülen sowie Arterienkanülen oder Nahtmaterial für Gefäßanastomosen beschichtet. Die Beschichtung haftete auf allen diesen Materialien einwandfrei und baut sich im Blutstrom oder in dem Gewebe in gewünschter Weise permanent ab. Dieser Abbau wurde in Tests ex vivo und in vivo überprüft.

Das Testsystem ex vivo, als Modell eines extrakorporalen Kreislaufes, bestand aus einer Braunüle zur Blutabnahme aus der menschlichen Cubitalvene, an die ein

paralleles Schlauchsystem angeschlossen war, das aus sechs ca. fünf Zentimeter langen Schlauchstücken bestand, die aus Zuleitungen von Blutkonserven hergestellt waren. In diese Schläuche wurden entsprechend beschichtete und unbeschichtete Biomaterialien eingebracht. Durch Blutabnahme am Ende der jeweiligen Schläuche wurde sichergestellt, daß die Biomaterialien mit Blut in Kontakt kamen. An jeden der Schläuche konnte zeitabhängig nach dem Blutkontakt mit einer Spritze Blut abgenommen werden. In den so gewonnenen Blutproben hat sich die Untersuchung der TAT-Komplexe sowie der Prothrombinfragmente F_{1-2} als biochemische Marker für die aktivierte Gerinnung bewährt. Nach dem Blutkontakt wurden die Materialien herausgenommen und makroskopisch sowie mikroskopisch auf die Anwesenheit gebildeter Blutgerinnsel untersucht. Eine weitere Charakterisierung etwaiger Gerinnsel erfolgte mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie, und zwar hinsichtlich Fibrinablagerungen und aggregierten Thrombozyten.

Für einen Test in vivo wurden z. B. Plastikmandrins der Braunülen oder der Arterienkatheter beschichtet und in die Femoralarterien von nicht antikoagulierten Tieren eingebracht. Als Kontrolle dienten unbeschichtete bzw. nur mit dem im Körper abbaubaren Beschichtungsmaterial beschichtete Mandrins. Nach Beendigung der Versuche wurden die Materialien herausgenommen und makroskopisch sowie mikroskopisch und rasterelektronenmikroskopisch auf Blutgerinnsel untersucht. Die mit den Mandrins in Berührung gekommenen Venenwände wurden mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie und verschiedenen histologischen Methoden hinsichtlich Fibrinablagerungen, aggregierter Thrombozyten sowie Gewebereaktionen der Gefäßwände beurteilt.

Patentansprüche

1. Beschichtung für in den Blutstrom oder in das Gewebe des menschlichen Körpers einbringbares Biomaterial, wobei die Beschichtung aus einem blut- und gewebeverträglichen Beschichtungsmaterial besteht, durch das eine durch Anhaften von plasmatischen oder zellulären Bestandteilen ausgelöste Blutgerinnung an dem Biomaterial verhindert wird, wobei das Beschichtungsmaterial ein auf dem Biomaterial selbsthaftendes Material ist, das auf der Oberfläche des Biomaterials eine lackartige Haftschrift bildet und im Körper permanent degradiert wird, nach Patent (Patentanmeldung P 43 34 2728), dadurch gekennzeichnet, daß die Haftschrift eine Schichtdicke kleiner als 100 Mikrometer ($100\ \mu$) aufweist.
2. Beschichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichtdicke der lackartigen Schicht kleiner als 50 Mikrometer ist.
3. Beschichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichtdicke der lackartigen Schicht kleiner als 10 Mikrometer ist.
4. Beschichtungsmaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Beschichtungsmaterial hydrolytisch und/oder enzymatisch und/oder durch sonstige Zerfallsprozesse permanent degradiert wird.
5. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Beschichtungsmaterial biodegradierbare synthetische Polymere, wie Polyglykole und Polylaktide sowie

entsprechende Mischpolymerisate oder Mischungen, Polyhydroxybutyrate und Polyhydroxyvalerate sowie entsprechende Mischpolymerisate oder Mischungen, und Polydioxanon, ferner Stärke, Gelatine, Zellulose, Polyglykolsäure, Acrylsäure und Methacrylsäure sowie deren Derivate sowie synthetische Polymere verwendet werden.

6. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Beschichtungsmaterial zunächst als Lösung, Dispersion oder Emulsion in einem schnell flüchtigen Lösungsmittel mit hoher Oberflächenspannung vorliegt und nach Aufbringen auf das Biomaterial und anschließender Trocknung eine trockene dünne Haftschrift bildet.

7. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in das Beschichtungsmaterial Arzneistoffe eingearbeitet sind.

8. Beschichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß in das Beschichtungsmaterial die Blutgerinnung hemmende Arzneistoffe eingearbeitet sind.

9. Beschichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß Arzneistoffe zur Hemmung der plasmatischen und zellulären Blutgerinnung eingearbeitet sind.

10. Beschichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß in das Beschichtungsmaterial entzündungshemmende Arzneistoffe eingearbeitet sind.

11. Beschichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß in das Beschichtungsmaterial Antibiotika eingearbeitet sind.

12. Beschichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die entzündungshemmenden Arzneistoffe Cortikoide enthalten.

13. Beschichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß in das Beschichtungsmaterial gefäßrelaxierende Arzneistoffe eingearbeitet sind.

14. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Schichten aus ggf. unterschiedlichen Beschichtungsmaterialien vorgesehen sind.

15. Beschichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Schicht mit der längsten Verweildauer im Körper die unterste Schicht bildet.

16. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das zu beschichtende Biomaterial Infusions-, Herz- oder Ballonkatheter, Gefäßprothesen oder Stützkörper für Gefäße, Elektroden für Herzschrittmacher und Defibrillatoren sowie Nahtmaterial ist.

55

60

65

PHOENIX

TRANSLATIONS

...the height of Excellence...

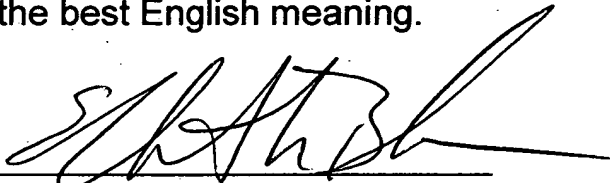
June 4, 2002

Re.: 24-2689, 49276-26279

To Whom It May Concern:

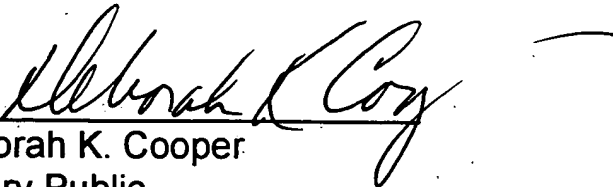
This is to certify that the document entitled "German Patent No. 44 35 652 A1" was translated from German into English by a professional translator on our staff who is skilled in the German language.

The attached English translation conforms essentially with the original German except for those words or phrases for which there are no English equivalents. Such words or phrases are noted in the translation along with the best English meaning.



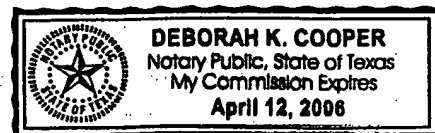
Elizabeth Bieber

Subscribed and sworn to before me this 4th day of June, 2002.



Deborah K. Cooper
Notary Public

My commission expires: April 12, 2006



(19) FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY

GERMAN PATENT OFFICE

(12) OFFENLEGUNGSSCHRIFT

(10) PATENT NO: 4,435,652 A1

(51) Int. Cl.⁶: A 61 L 27/00

A 61 L 29/00

A 61 L 33/00

A 61 M 25/00

A 61 F 2/00

A 61 N 1/05

(21) Application No: P 44 35 652.8

(22) Filing Date: October 5, 1994

(43) Laid-Open to Public Inspection: April 11, 1996

(61) Addition to: P 43 34 272.8

(71) Applicant: Axel Sternberger, 85579 Neubiberg (Germany)

(72) Inventors: Inventors will be named later.

(74) Agent: Haft, von Puttkamer, Berngruber, Czybulka, 81669 Munich

(54) COATING FOR BIOMATERIAL

(57) Generally, material that can be introduced into the bloodstream or the tissues of the human body—for example, heart or balloon catheters, electrodes for pacesetters or defibrillators, suture material, vessel prostheses, support constructions for vessels, so-called stents or the like—is designated as biomaterial. Coating such biomaterials so as to prevent, in particular, the accumulation of plasmatic and cellular components and thus blood coagulation, is known. In accordance with the invention, a lacquer-like coating is made from a blood- and tissue-compatible material, with layer thicknesses smaller than 100 micrometers, preferably 10 micrometers, which is permanently degraded in the body. Any deposited plasmatic or cellular components are released with the degradation of this coating material. Coagulation- and inflammation-inhibiting drugs can be incorporated into the coating material.

The following data are taken from the documents submitted by the applicant.

DESCRIPTION

The invention refers to a coating for so-called biomaterial according to main patent ... (Patent Application No. P 43 34 272.8).

A material that is introduced into the bloodstream or the tissues of the human body—for example, infusion catheters, cardiac catheters, balloon catheters, electrodes, suture material for vessel anastomoses, vessel prostheses, or support bodies for vessels, so-called stents, etc., which are brought directly into arteries and veins and into body tissues, for a short as well as longer period of time—is designated as biomaterial for example, there are stents that are introduced mostly into coronary arteries by means of complicated catheter systems under X-ray control after widening the constricted area of the artery for the interior splinting of the vessel and that remain, for this purpose, in place during the life of the patient. Dangers for the patient, for example, due to the formation of thromboses and inflammations, are known, and with regard to therapy success, have to be weighed against the degree of seriousness of the illness.

After the introduction of biomaterial made of metal and/or various plastics into the bloodstream, for example, during the introduction of a catheter, there may be a locally limited and partly generalized activation of blood coagulation on the biomaterial. It is known that bound proteins of the blood plasma, so-called adhesive proteins such as albumin and fibrin coatings, maintain the adhesion and aggregation of thrombocytes on the biomaterial. The peptide structures, responsible for the mutual adhesion of the proteins, the so-called RGD peptides (glycine, arginine, asparagine), are largely clarified. These structures also participate in the adhesion of the thrombocytes via corresponding receptors of the thrombocyte surface.

Moreover, biomaterials can injure the protecting cell layers, with which the vessels are lined, and can expose the connective tissue structures lying underneath, such as collagen. Adhesion and aggregation of the thrombocytes also take place there. Thromboplastin released at the same time activates the plasmatic coagulation.

The accumulation of blood clots on foreign surfaces is thus the consequence of a complex reaction chain of plasmatic and cellular mechanisms of blood coagulation, intensified by interactions of these systems. If it is not possible to eliminate the blood coagulation, totally or partially, or to dissolve already formed clots by an accompanying treatment with medications, this can lead to a life-threatening vessel occlusion.

Furthermore, it is known that blood clots trigger wound healing by polyploid stem cells migrating in. As a consequence of the excessive growth of the so-called “smooth muscle cells,” constriction in the vessels can then occur once again due to stenoses of the bloodstream, caused in this way.

Only short-term improvements are attained with the implantation of the aforementioned support bodies for vessels, the so-called stents, because of the described problems of blood

coagulation and inflammation with many patients. There may be an undesired, excessive vessel proliferation with renewed constriction of the vessel due to microthrombi on the interface between the vessel wall and stent. A simultaneous systemic treatment of these patients with high dosages of blood coagulation-inhibiting drugs, so-called anticoagulants such as heparin or coumarin derivatives, is absolutely necessary, partly in combination with medications called thrombocyte aggregation inhibitors, which bring about an inhibition of the thrombocytes. Also, the problems connected with the accumulation of blood clots on the surface of biomaterials were only marginally improved with the systemic administration of newly developed clot-inhibiting drugs, such as hirudin, the corresponding analogs, and the newly developed inhibiting substances of thrombocyte aggregation. The systemic administration of high dosages of blood clot-inhibiting medications is connected with the risk of life-threatening bleeding of internal organs and the brain. In spite of the anticoagulation, after such interventions, acute occlusions with 4 to 10% of the interventions, restenosis with 35%, and life-threatening bleedings with 5 to 10%, are part of everyday clinical occurrences.

In order to prevent the accumulation of thrombi on biomaterials, for example, catheter surfaces, the providing of biomaterial—in this case, an implantable carbon electrode—with a thin coating of a hydrophilic, ion-conducting plastic—is known from U.S. Patent No. 4,281,668, wherein this plastic is, of course, body-, tissue-, and/or blood-compatible.

Another problem is the germ colonization of biomaterial. Adsorptively bound proteins of the blood plasma, such as albumin, generally the so-called adhesive proteins, and blood clots provoke the implanting of germs and, furthermore, the formation of charged mucous substances. By means of these mucous coatings, the bacteria evade the body's own defense and neutralize other systemically administered antibiotics: The sensitivity toward the bacteria is thus drastically reduced. The high bactericidal concentrations cannot always be reached by intravenous antibiotic therapy, since an increase in dosage is frequently contraindicated because of side effects.

Only with implants of biomaterial that reside for a short time in the body is, for example, the problem of a thrombophlebitis eliminated by a rapid removal of the material. This is, as a rule, not true for biomaterials implanted for the medium or long term. Any reimplantation, however, is burdened with pain and renewed health endangerment.

Providing an implanted, porous stimulation electrode for a heart pacemaker with a thin coating of a hydrophilic polymers, in which an inflammation-inhibiting steroid is embedded, is known from U.S. Patent No. 5,103,837.

The aforementioned and other attempts at solving the problems of the plasmatic and cellular blood coagulation and the inflammation danger essentially concern the change of the surface charge, the incorporation of blood coagulation-inhibiting drugs in nonabsorbable plastics, or the fixing of drugs by chemical methods. The incorporation and fixing of corresponding drugs in a

plastic matrix, however, still did not produce the desired successes, since the drugs are released from the layers right next to the surface, only short-term, and in excessively low concentrations. These surfaces are subsequently also rapidly coated with protein accumulations and blood clots in the bloodstream. The release of the incorporated drugs and the effect of the chemically bound drugs is limited or even prevented by the protein adsorption. This leads to a renewed formation of thrombogenic surfaces, connected with the danger of the formation of blood clots, an excessive tissue reformation, and bacterial colonization.

A method for the production of a textile prosthesis is known from West German Patent No. 3,913,926. If such textile vessel prostheses are incorporated into the human body, they must be sealed off since, otherwise, the blood standing under pressure exits through the frame of the prosthesis and can lead to considerable blood losses. This sealing takes place in accordance with the aforementioned patent by a coating with an absorbable plastic, with which the entire textile prosthesis is completely surrounded, so to speak, by a second skin on its circumference. There is no mention in this patent, however, as to the prevention of thromboses.

From World Patent No. 84/00302, a biocompatible, antithrombogenic material is known, which, for example, is used for the production of artificial skin in reconstructive surgery. This material is made of, for example, a polylactide, into which a matrix of polyurethane is laid. This biodegradable material can be used for the production of porous membranes, with which large wounds can be covered. The pores of the material are set at between 10 and approximately 100 micrometers (μ), depending on the use. This material, however, is not used to coat biomaterial.

The goal of the invention is to modify the coating for the aforementioned biomaterials in such a way that an accumulation of blood clots is avoided to a high degree as a result of plasmatic or cellular blood coagulation; furthermore, it should be possible to incorporate other, for example, blood-coagulation or inflammation-inhibiting active substances, into the coating, which then are also sufficiently released to the surrounding tissue or the bloodstream.

This goal is attained in accordance with the invention by the features indicated in the characterizing part of Patent Claim 1.

Accordingly, the surprisingly simple idea of the invention is to be found in the covering of the biomaterial with a thin, lacquer-type coating, which is permanently degraded in the body, for example, in the tissue or in the bloodstream. The degradation can take place hydrolytically and/or enzymatically, or by other decomposition processes. What is decisive here is that the layer thickness of the degradable or absorbable coating materials is smaller than 100 micrometers, in particular smaller than 50 micrometers or smaller than 10 micrometers. Preferably, the layer thicknesses are under 10 micrometers. The surface of the biomaterial is more or less only covered by such thin, lacquer-type coatings, whereas the primary structure of the object made of the biomaterial is not essentially changed. Accordingly, if, for example, a porous material such as the

aforementioned stents are coated in this way, then only the primary structure, and accordingly the strict limits of the frame fabric of the stent, is coated—that is, generally, the pores are not closed with porous materials, but rather only the primary structure is sheathed. Thus, the porosity is retained. With such a coating, accordingly, a porous structure is not sealed off. With catheters or other biomaterials with a closed surface, the entire surface is more or less covered, so that only a thin barrier of approximately 10 micrometers and smaller is created between the biomaterial and the blood or the body tissue.

For such a lacquer-like coating with the aforementioned small layer thicknesses, only absorbable materials, for example, plastics, which are dissolved, dispersed, or emulsified in rapidly volatile solvents, are used, so that upon coating only a sheathing of the primary structure of the biomaterial is produced, without, for example, the coating flaking off.

Available investigation results *ex vivo* and *in vivo* have shown that uncoated biomaterials, as already enumerated, are coated with a thick blood clot after a blood contact of only a few minutes. The surface coating using these materials that can be degraded in the body prevents, to a certain extent, the adhesion of blood clots, by means of the permanent degradation processes. The permanent degradation or decomposition of the coating material permits only an adhesion of the corresponding blood components, such as albumin, adhesive proteins, and thrombocytes, etc., which is limited over time.

Such materials, suitable for coating, are in fact known; some are already used in the body, within the framework of the delayed release of drugs. Coatings of capsules, dragees, powders, or other pharmaceutical forms, which are hard to dissolve in the stomach-intestinal tract, have proved to be good, using gelatin, cellulose, (meth)acrylic acid, and their derivatives, in addition to other auxiliaries in order to attain a uniform action level of enterally administered active substances. With the development of synthetic polymers that are degradable in the body and that can be used as drug carriers, new avenues for controlled release are opened. Thus, today one can have recourse to an extensive catalogue of diverse materials that differ in structure, physical characteristics, and degradation in the body. The incorporation of active substance into these materials, which are then used as carrier materials, and the formation of powders, microbeads, and other drug forms, are also known. After the mostly one-time, subcutaneous or intramuscular injection, or implantation, for example, under the skin, uniform action levels of the incorporated drugs are thus observed over a longer period of time.

Such materials can be used as a coating for the biomaterials under consideration here. Preferably, gels, polyglycols, or polylactides are used as biodegradable coating material. By way of example, one can also mention: biodegradable synthetic polymers, such as polyglycols and polylactides, and their corresponding copolymers or mixtures, polyhydroxybutyrates,

polyhydroxyvalerates, and their corresponding copolymers, and polydioxanone, as well as starch, gelatin, cellulose, polyglycolic acid, acrylic acid, methacrylic acid, and their derivatives.

The coating material must adhere firmly to the surface of the biomaterial, for example, in the sense of an only thin lacquer layer, which does not change the structure and the function of the biomaterial. The coating materials are preferably applied on the biomaterial by an immersion method, and are subsequently dried.

The coating material is preferably used as a carrier material for drugs that are to be incorporated, so that these drugs are released in a manner synchronous with the degradation of the carrier material.

Active substances for the inhibition of blood coagulation, preferably two active substances that inhibit or prevent plasmatic and cellular blood coagulation, are preferably incorporated into the coating material that serves as the carrier material. After the incorporation of such blood coagulation-inhibiting drugs—for example, hirudin, it was possible to still detect, in a very isolated manner, only fibrin threads on the biomaterial; they were detected with the aid of scanning electron microscopy. Comparable findings were made with natural or synthetic prostaglandin derivatives. By the combination of hirudin with natural or synthetic prostaglandin derivatives, it was not possible to detect, after a longer residence time of the biomaterial in the body, protein accumulations, fibrin clots, or aggregated thrombocytes with scanning electron microscopy. Investigations of markers of the activated coagulation verified these statements. An increased level of thrombin-antithrombin-III complexes (TAT complexes) and prothrombin fragments F₁₋₂ was detectable only after blood contact with the uncoated materials, but no longer after coating in accordance with the invention. The vessel wall structures that came into direct contact with the coated biomaterials give no indications of changes of the cell structure of the inside walls of the vessels with the aid of fine-tissue and scanning electron microscopic investigations. It was not possible to detect a hyperplasia. Also, materials that were produced under non-aseptic conditions revealed no signs of a bacterial colonization after implantation in the femoral artery.

Further improvements could be attained by the incorporation of antiadhesive peptides, either alone or in combination with the already mentioned blood coagulation-inhibiting substances, with thrombocyte aggregation inhibitors, or with thrombocyte receptor antagonists. In this way, the adhesion of the coagulation proteins, the fibrin threads of the blood clot, and the thrombocytes is stopped. The adhesive proteins, which are needed for the adhesion and aggregation of the thrombocytes and which function as bridge proteins, are then absent, wherein the released thrombocyte aggregation inhibitors and/or the thrombocyte receptor antagonists prevent adhesion and aggregation. The high, locally acting fibrinolytic concentrations lyse any formed blood clots and further lead to a continuous self-cleaning of the surface.

A possible excessive tissue reformation is prevented by simultaneously present antiproliferative active substances. Here, corticoids should be mentioned; an inflammation-caused release of coagulation factors and corresponding mediators is prevented.

Also, the simultaneous use of vessel-relaxing substances is indicated. It is known that with damage to the endothelium, the body's own substances, which in normal tissue bring about a vessel expansion, produce a vessel-contracting effect. The local vessel tonicization can be attained by the incorporation of nitrogen monoxide (NO) or of drugs that release nitrogen monoxide, such as organic nitrates or molsidomin, into the carrier material.

Thus, it is possible to coat biomaterials, already proved to be good in clinical operation, with blood-compatible, antiproliferative, and antibiotic surfaces—specially oriented to the needs of the individual patient. By the continuous self-cleaning of the surfaces with a simultaneously high dosage of locally acting drugs, the adhesion of plasma proteins, the formation of coagulation factors and coagulation processes, and the aggregation of thrombocytes are prevented.

Synergistic effects, which can be precisely targeted at individual needs, are attained by the incorporation of several active substances against blood coagulation and/or inflammation.

The coating of biomaterial in accordance with the invention can be used for instruments and devices or the like, which are introduced into the body's tissues or in the bloodstream for a short time, such as catheters, suture material, etc., but also for materials that remain in the body for a long time or for a lifetime—for example, the aforementioned support bodies or stents. Even if after a certain time, which can be established with the aid of the selected coating material and the coating thickness, etc., for example, a few weeks, the coating material can be completely degraded and incompatible side effects are no longer produced, as a rule, since then the biomaterial introduced into the body is provided with the body's own tissue or cell layer. After this time, another blood coagulation due to accumulation or another inflammation is no longer to be feared.

The coating material can be applied on the biomaterial in one or more layers; hence, if drugs are incorporated, these drugs can be contained in one of the layers only, in various layers, or in all layers. With multilayer coatings, the individual layers can be made of different coating materials or carrier materials, which perhaps also have different degradation rates. The layer with the longest residence time in the body is then placed as the lowermost layer, as a rule. A drug can be incorporated into this layer, for example. The drugs can also be suspended in the coating material as powders or crystals or can be homogeneously distributed in the lacquer-like surface coating.

Examples of a surface coating with blood-compatible, antiproliferative, inflammation-inhibiting, or antibiotic characteristics, wherein the drugs are suspended and/or homogeneously distributed in the coating or carrier material, are mentioned below.

First, a basic solution is produced for a coating material: to this end, 480 mg of a drug carrier, such as poly-D,L-lactide (which can be bought as R203 from the Boehringer Company, Ingelheim), are dissolved in 3 mL of chloroform, under aseptic conditions.

For basic solutions, all of the aforementioned biodegradable coating materials in solution, dispersion, or emulsion form, which produce, after drying, self-adhesive lacquer-like coatings with the indicated thin layer thicknesses, are suitable.

Sterile active substances, as described below, are added to this basic solution for the coating or carrier material, so as to obtain a specific coating material.

For a hirudin coating, 24 mg of finely distributed hirudin powder are dispersed in the basic solution, under aseptic conditions, and stored at -10°C until the coating. Instead of a hirudin powder, a corresponding drug-containing solution can be dispersed; other blood coagulation-inhibiting, analogous substances, such as hiralog, are also possible. It is also possible to disperse the hirudin powder or other corresponding drugs in a basic solution that already contains drugs.

For a coating with a synthetic prostaglandin derivative (iloprost coating), 0.48 mg of iloprost are dissolved, under aseptic conditions, in the basic solution or a corresponding drug-containing solution and stored at -10°C until the coating.

For a dexamethasone coating, 4.8 mg of finely distributed dexamethasone powder are dispersed, under aseptic conditions, in the basic solution or a corresponding drug-containing solution and stored at -10°C until the coating.

For a gentamicin coating, 4.8 mg of finely distributed gentamicin powder are dispersed, under aseptic conditions, in the basic solution or a corresponding drug-containing solution and stored at -10°C until the coating.

For an EGparin [sic] coating, 24 mg of finely distributed heparin powder are dispersed, under aseptic conditions, in the basic solution or a corresponding drug-containing solution and stored at -10°C until the coating.

For a urokinase coating, 200,000 units of finely distributed urokinase powder are dispersed, under aseptic conditions, in the basic solution or a corresponding drug-containing solution and stored at -10°C until the coating.

For the coating, the pertinent biomaterial is immersed in the pertinent sticky solution, under aseptic conditions, at approximately room temperature, wherein the coated material is then dried at approximately 40°C . It is evident that with the indicated material, in fact, only the primary structure of the biomaterial is covered with lacquer-like layers with thicknesses smaller than 100 micrometers—that is, that the exterior structure and [overall] form are essentially retained.

Commercial vessel supports, the so-called stents, vessel prostheses, carbon fiber networks, pacemaker electrodes, defibrillator electrodes, diagnostic and therapeutic plastic catheters for angiology and cardiology, with and without a balloon, hoses and bags as commonly in transfusion

medicine, hose systems of heart-lung machines, corresponding oxygenators, plastic mandrins of Braunules and artery cannulae, or suture material for vessel anastomoses are coated with such solutions. The coating adheres satisfactorily on all these materials and is permanently degraded in the bloodstream or in the tissues, in a desired manner. This degradation was examined in *ex vivo* and in *in vivo* tests.

The *ex vivo* test system, as a model of extra-body circulation, consists of a Braunule for the removal of blood from the human cubital vein, to which a parallel hose system was connected, which consists of six hose pieces, approximately five centimeters in length, and which were produced from feed lines of conserved blood. Appropriately coated and uncoated biomaterials were introduced into this hose. By the removal of blood at the end of the individual hose, it was ensured that the biomaterials came into contact with blood. On each of the hoses, it was possible to remove blood with a syringe after the blood contact, as a function of time. In the blood samples thus obtained, the investigation of the TAT complexes and the prothrombin fragments F₁₋₂ proved to be biochemical markers for the activated coagulation. After the blood contact, the materials were taken out and investigated, macroscopically and microscopically, for the presence of formed blood clots. Another characterization of any clots was carried out with the aid of scanning electron microscopy—with regard to fibrin accumulations and aggregated thrombocytes.

For an *in vivo* test, for example, plastic mandrins of the Braunules or the artery catheters were coated and introduced into the femoral arteries of non-anticoagulated animals. As a control, uncoated mandrins or mandrins coated with the coating material that can be degraded in the body were used. After the end of the experiments, the materials were taken out and investigated for blood clots, macroscopically and microscopically and with a scanning electron microscope. The vein walls coming into contact with the mandrins were evaluated with the aid of scanning electron microscopy and with various histological methods with regard to fibrin accumulations, aggregated thrombocytes, and tissue reactions of the vessel walls.

PATENT CLAIMS

1. Coating for biomaterial that can be introduced into the bloodstream or into the tissues of the human body, wherein the coating is made of a blood- and tissue-compatible coating material, by means of which a blood coagulation on the biomaterial, which is triggered by the adhesion of plasmatic or cellular components, is prevented, wherein the coating material is a self-adhering material on the biomaterial, which forms a lacquer-like adhesive layer on the surface of the biomaterial and is permanently degraded in the body, according to Patent (Patent Application No. P 43 34 272.8), characterized in that the adhesive layer has a layer thickness smaller than 100 micrometers (100 μ).

2. Coating according to Claim 1, characterized in that the layer thickness of the lacquer-like layer is smaller than 50 micrometers.

3. Coating according to Claim 1 or 2, characterized in that the layer thickness of the lacquer-like layer is smaller than 10 micrometers.

4. Coating material according to one of the preceding claims, characterized in that the coating material is hydrolytically and/or enzymatically and/or permanently degraded by other decomposition processes.

5. Coating according to one of the preceding claims, characterized in that as a coating material, biodegradable synthetic polymers, such as polyglycols and polylactides, and corresponding copolymers or mixtures, polyhydroxybutyrates and polyhydroxyvalerates, and corresponding copolymers or mixtures, and polydioxanone, as well as starch, gelatin, cellulose, polyglycolic acid acrylic acid, and methacrylic acid, as well as their derivatives and synthetic polymers, are used.

6. Coating according to one of the preceding claims, characterized in that the coating material is first present as a solution, dispersion, or emulsion in a rapidly volatile solvent with a high surface tension and that, after application on the biomaterial and a subsequent drying, forms a dry, thin adhesive layer.

7. Coating according to one of the preceding claims, characterized in that drugs are incorporated into the coating material.

8. Coating according to Claim 7, characterized in that the blood coagulation-inhibiting drugs are incorporated into the coating material.

9. Coating according to Claim 8, characterized in that drugs for the inhibition of plasmatic and cellular blood coagulation are incorporated.

10. Coating according to one of Claims 7 to 9, characterized in that inflammation-inhibiting drugs are incorporated into the coating material.

11. Coating according to one of Claims 7 to 10, characterized in that antibiotics are incorporated into the coating material.

12. Coating according to Claim 10, characterized in that the inflammation-inhibiting drugs contain corticoids.

13. Coating according to one of Claims 7 to 12, characterized in that vessel-relaxing drugs are incorporated into the coating material.

14. Coating according to one of the preceding claims, characterized in that several layers made of perhaps different coating materials are provided.

15. Coating according to Claim 14, characterized in that the layer with the longest residence time in the body forms the lowermost layer.

16. Coating according to one of the preceding claims, characterized in that the biomaterial to be coated is an infusion, heart or balloon catheter, vessel prostheses or support bodies for vessels, electrodes for heart pacemakers and defibrillators, and suture material.